

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

308

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Boruch JURBLUM

Né le 27 mai 1910, à Varsovie (Pologne)

**Contribution à l'Étude
des
Éliminations urinaires
des Complexes hormonaux antéhypophysaires
et de la Folliculine**

Président : M. PROUST, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Boruch JURBLUM

Né le 27 mai 1910, à Varsovie (Pologne)

**Contribution à l'Étude
des
Éliminations urinaires
des Complexes hormonaux antéhypophysaires
et de la Folliculine**

Président : M. PROUST, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINL.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCO.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Trop faible témoignage
de ma grande affection filiale.*

A MES FRERES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON ONCLE MARC JARBLUM

Avocat, Licencié ès sciences

ET A MA TANTE ANNE JARBLUM

Docteur en Médecine

*Mes remerciements
pour leur attention à mon égard.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PROUST

Professeur de Clinique Gynécologique

Chirurgien de l'Hôpital Broca

Officier de la Légion d'Honneur

*Notre hommage et respectueuse gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MORICARD

Chef de Clinique

Assistant Médical à la Clinique Gynécologique
de la Faculté de Médecine de Paris

*Qui m'a inspiré ce travail
et l'a dirigé avec sollicitude.
Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma vive gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER
MONSIEUR LE DOCTEUR HALLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUST (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

Hommage, respect et gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

Contribution à l'Étude
des
Éliminations urinaires des Complexes hormonaux
antéhypophysaires et de la Folliculine

INTRODUCTION

Le problème de l'élimination hormonale chez la femme en dehors de l'état de grossesse est des plus difficiles à résoudre.

Les travaux actuels sont encore trop peu nombreux pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. Les recherches relatives à ce problème en général et celui de l'élimination des substances antéhypophysaires en particulier ont été l'objet des interprétations variables, et changeantes, de la part même des auteurs qui ont été les premiers à s'occuper de cette question.

En 1927, par suite d'implantation du lobe antérieur d'hypophyse à une souris impubère, Zondek et Ascheim ont démontré les effets suivants :

- à la 70^e heure, développement folliculaire;
- à la 100^e heure, ovulation, lutéinisation.

A cette période alors ils n'ont admis l'existence que d'une seule hormone.

En 1927 et 1928, la découverte du diagnostic biolo-

gique de la grossesse par Aschheim et Zondek a permis d'isoler trois types de réactions macroscopiques :

- 1° développement folliculaire;
- 2° follicules hémorragiques;
- 3° lutéinisation.

D'où la notion proposée par Aschheim d'une hormone du développement folliculaire et d'une hormone de lutéinisation.

En 1931, Zondek admet l'existence de deux prolans :

Prolan A : développement folliculaire avec ovulation;

Prolan B : lutéinisation.

Aschheim démontre qu'il existe : 1° l'hormone gonadotrope ou de maturation folliculaire qui provoque seulement le développement folliculaire; 2° l'hormone de lutéinisation produisant l'ovulation et la formation du corps jaune.

En 1933-34, Moricard démontre que la maturation de l'ovocyte, qu'il y ait ou non ovulation, accompagne constamment la formation du corps jaune chez la souris. Chez le lapin la maturation de l'ovocyte précède l'ovulation et la formation du corps jaune.

L'étude cytologique montre que la maturation de l'ovule est déclenchée par une sécrétion extrinsèque venue des cellules périovocytaires. Ces phénomènes étant sous la dépendance des substances sécrétées par l'antéhypophyse ou possédant une activité similaire et trouvées dans l'urine de femme enceinte. L'action

de l'hypophyse sur l'ovaire peut être interprétée comme un cas particulier des actions de croissances que l'antéhypophyse provoque sur le soma et les gamètes. Moricard a proposé le terme de « mitosine gamétotrope » pour définir le complexe hormonal antéhypophysaire actif sur l'ovaire. Le terme de complexe hormonal sert à désigner un extrait biologiquement actif mais dont les substances actives n'ont pas encore été isolées à l'état de pureté. Cette notion a été étendue à la désignation des extraits urinaires ou hypophysaires produisant seulement la maturation folliculaire ou complexe hormonal folliculotrope. L'existence d'un complexe hormonal lutéotrope conduisant à admettre l'existence d'une hormone produisant seulement la lutéinisation de l'ovaire est actuellement discutable.

Aschheim et Zondek admettent une identité complète entre les hormones de l'antéhypophyse et les tissus glandulaires en général et celles trouvées dans les urines. Il existe dans les urines de multiples folliculines, on peut donc admettre pour l'hormone antéhypophysaire l'existence de plusieurs formes urinaires (Moricard).

Pour certains auteurs il n'y a qu'une seule hormone dont l'action serait différente selon les doses employées. Les doses faibles déterminent le développement folliculaire, les doses massives provoquent une lutéinisation précoce des follicules et leur transformation en corps jaunes atrophiques. Cette question a été particulièrement étudiée par Aron.

Nous nous sommes proposé, dans notre travail, d'apporter une contribution à l'étude de ces éliminations urinaires et en particulier d'étudier la relation entre l'élimination des hormones hypophysaires et la folliculine, et à fin d'étude d'exploration de la fonction ovarienne.

Nous présenterons d'abord, après un résumé historique de la question, les critères expérimentaux et biologiques de cette étude, nous essaierons d'interpréter les observations actuelles connues sur l'élimination de ces hormones, après, nous apporterons quelques observations de malades étudiées en rapport avec ce problème et nous tâcherons, enfin, de dégager les conclusions qui pourraient en résulter.

Mais, avant d'aborder notre sujet, nous nous permettons d'exprimer notre gratitude à notre maître, M. le Professeur Proust, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et en mettant à notre disposition les malades de son service.

Nous prions le Docteur Moricard, qui fut pour nous un guide très précieux, d'accepter nos meilleurs sentiments de gratitude.

HISTORIQUE

L'étude des glandes à sécrétion interne a été inaugurée par Claude Bernard. Le premier qui a étudié les glandes génitales au point de vue expérimental était Brown-Séquard qui fit les premiers extraits testiculaires dont il étudia l'efficacité sur lui-même en 1890. La première définition de l'hormone en tant que produit d'une sécrétion interne a été donnée par Starling en 1905 après la découverte de la Sécérétine en 1902. Gley, en 1920, a précisé les conditions de la définition d'une fonction hormonale.

D'après Gley, pour pouvoir affirmer qu'il s'agit d'une hormone, il faut :

1° déterminer les phénomènes de déficit liés à la disparition d'un tissu ou d'un organe;

2° étudier les moyens de remplacement par des extraits de cet organe.

En 1923, Allen et Doisy découvrent l'hormone folliculaire qui était étudiée en France par Courrier et Champy.

Løwe est le premier qui trouve en 1927 de l'hormone folliculaire dans l'urine.

En 1929 Corner et Allen découvrent l'hormone lutéinique. L'étude de l'élimination urinaire de cette

hormone n'a pas encore été l'objet de travaux très importants.

Zondek et Aschheim ont fait, en 1924-1925, des implantations des tissus ovariens chez les souris castrées et provoquèrent ainsi l'apparition de l'œstrus. A la suite de ces expériences, ces auteurs ont été amenés à faire en 1926 des études sur l'implantation des autres glandes endocrines. Ils ont trouvé ainsi les relations existant entre le fonctionnement du lobe antérieur d'hypophyse et l'ovaire. Ce qui les a amenés à faire l'observation suivante :

Par implantation d'un fragment du lobe antérieur d'hypophyse de bœuf à une souris impubère femelle pesant 7 gr. on déclenche chez cet animal une puberté précoce avec entrée en fonction de l'ovaire et apparition secondaire du rut.

Nous verrons plus loin l'étude de ces phénomènes à fin de leur application technique.

Cette implantation d'antéhypophyse reste sans effets sur l'animal castré, c'est-à-dire privé de ses ovaires. D'où la conclusion que le lobe antérieur d'hypophyse n'agit sur l'utérus que par l'intermédiaire de l'ovaire.

En novembre 1926, Smith, qui travaillait sur l'hypophysectomie et qui dès 1916 avait apporté chez les batraciens la preuve de la relation entre l'hypophyse et le corps thyroïde, a signalé aussi la relation existant entre l'hypophyse et l'ovaire.

Aschheim et Zondek ont trouvé en 1927 de l'hormone antéhypophysaire dans l'urine de la femme

enceinte et c'est la constatation de ce phénomène qui a servi d'application au diagnostic biologique de la grossesse en prenant comme critère l'effet de lutéinisation ou des points hémorragiques dans l'ovaire.

D'autre part, les expériences de P.-E. Smith, faites en 1929-1930, ont démontré que l'hypophysectomie antérieure totale arrête complètement le développement de l'individu et des organes génitaux chez la souris impubère femelle. Les ovaires restent petits, il n'y a pas de formation du corps jaune. Tout le système endocrinien s'atrophie.

Chez ces animaux Smith a provoqué par des transplantations quotidiennes intra-musculaires de fragments du lobe antérieur d'hypophyse de rat le rétablissement de la croissance et le développement de l'ovaire.

Chez les animaux impubères ou hypophysectomisés l'hyperpituitarisme déclenche un cycle précoce avec développement folliculaire et formation du corps jaune. En même temps l'utérus et le vagin présentent des modifications de l'œstrus.

Aschheim trouva dans l'urine des femmes ménopausiques ou atteintes d'un cancer génital un complexe hormonal qui, injecté à la dose d'extrait correspondant à 9 cm³ d'urine, provoque seulement la maturation folliculaire, c'est l'hormone A d'Aschheim, qualifiée également de gonadotrope.

En traitant l'animal qui a déjà reçu de l'hormone de maturation folliculaire par des extraits antéhypophysaires alcalins il a pu reproduire l'ovulation et la formation des corps jaunes.

ETUDE EXPERIMENTALE

Fonction du follicule

Ce problème a été étudié surtout par Long, Evans, Allen en 1922, en France par Champy, Courrier, Moricard.

Le cycle folliculaire est accompagné par un cycle vaginal.

Il y a quatre phases successives à distinguer :

1° *Œstrus* ou rut qui coïncide avec la maturation folliculaire et l'ovulation. On trouve dans le vagin des cellules cornées sans noyau, kératinisées.

Cette phase dure de un à neuf jours.

Les ovaires contiennent des follicules à cavité distendue ou des corps jaunes récemment formés;

2° *Métœstrus*, caractérisé par une apparition brusque de polynucléaires au milieu des cellules kératinisées.

La durée de cette phase est de 1 jour.

Dans l'ovaire on trouve des corps jaunes actifs et pas de follicules en développement;

3° *Dicœstrus*, caractérisé par l'apparition du mucus, l'absence de cellules kératinisées, la diminution du nombre des leucocytes.

Durée : 3 à 9 jours.

On trouve dans l'ovaire des corps jaunes et à la fin de cette phase des follicules en développement;

4° *Præstrus* qui se traduit par un développement folliculaire rapide. Disparition du mucus et des polynucléaires au niveau du vagin, présence des cellules épithéliales à noyau central.

Durée : quelques heures.

L'ovaire présente des follicules distendus en maturation avancée.

A la suite de l'injection du liquide folliculaire on observe deux effets possibles :

1° chez l'animal castré : apparition de l'œstrus;

2° chez l'animal impubère : apparition d'une puberté précoce sans développement de l'ovaire.

Effets d'injections de l'hormone folliculaire

Etudions d'abord les phénomènes expérimentaux observés par l'injection de l'hormone folliculaire.

Il faut examiner d'abord l'action de la folliculine sur les animaux adultes, mais castrés, ensuite sur les animaux impubères.

a) *Chez l'animal castré.* — A la suite de l'ablation de deux ovaires Allen a observé chez l'animal une disparition des phénomènes prolifératifs et sécrétoires au niveau du tractus génital et surtout il y a disparition de la kératinisation vaginale.

Il y a une atrophie des organes génitaux et de la glande mammaire (Marshall).

Au point de vue histologique l'effet fondamental est du point de vue expérimental la disparition de la kératinisation vaginale. L'épithélium du vagin n'est plus constitué que par trois à quatre couches de cellules (Allen, Long et Evans).

On trouve parfois une hypertrophie thyroïdienne (Hamond, Bell). Le métabolisme basal est modifié, l'animal engraisse, son activité diminue. Il y a aussi disparition de l'instinct sexuel.

b) *Chez l'animal impubère.* — Chez l'animal, jeune, impubère, on observe après la castration des phénomènes particuliers. Ce sont surtout des phénomènes de régression. L'utérus et le vagin restent rudimentaires (Parkes). Il n'y a pas de kératinisation vaginale (Evans, Long).

Action de la folliculine sur le tractus génital

Si nous étudions maintenant l'action de la folliculine sur le tractus génital femelle nous allons observer les modifications suivantes :

Action sur l'utérus. — Chez la souris ou le rat castré ou impubère on observe une prolifération de la muqueuse et de la musculuse. Allen a constaté que, entre 40 à 50 heures après le début des injections, il y a kératinisation.

Après une injection de 1 γ (gamma = 1/1000 de mg)

de folliculine on voit survenir chez la souris impubère de 7 gr., après 24 heures une hypertrophie utérine, le 3^e jour l'ouverture du vagin et le 4^e jour la kératinisation vaginale. Il n'y a pas de développement ovarien et cette action de la folliculine s'exerce même en l'absence de l'hypophyse (Smith). En même temps il y a des phénomènes sécrétoires de la muqueuse utérine, surtout il y a kératinisation vaginale.

Chez le lapin les effets sont un peu différents.

La folliculine ne peut à elle seule provoquer tous les phénomènes observés sur le tractus génital. Il faut qu'il y ait action d'hormone lutéinique qui seule est incapable de produire une action importante. Il faut qu'il y ait action préalable de la folliculine et cette dernière doit être encore présente au moment où commence l'action de l'hormone lutéinique. Les doses relatives et les conditions d'action sont très étroites (Hisaw, Moricard).

Action sur la trompe. — Il y a développement de la trompe et en même temps une sécrétion de la muqueuse (Courrier).

Action sur le vagin. — Hypertrophie de la muqueuse vaginale avec kératinisation secondaire. Le vagin chez les animaux castrés est beaucoup plus sensible à l'action de la folliculine que l'utérus. Parkes a montré que pour provoquer l'œstrus il faut des doses 200 fois plus fortes que celles nécessaires à la production de la kératinisation vaginale.

Complexe hormonal antéhypophysaire

Pour démontrer l'action hormonale on se sert habituellement comme d'animal d'expérience de la souris impubère femelle. Zondek considère que le rat est plus sensible que la souris (5 fois environ).

L'animal réactif que nous avons utilisé est la souris impubère de 7 gr. Dans ses ovaires on trouve quelques follicules mais sans cavité folliculaire complètement développée. Au point de vue histologique, les cellules de la granulosa présentent de nombreuses mitoses dans les follicules en développement.

Effets de transplantation ou d'injection d'urine de femme enceinte

Par l'implantation de fragments du lobe antérieur d'hypophyse, Zondek et Aschheim ont obtenu chez l'animal un développement précoce du tractus génital. Les mêmes effets ont été observés par l'injection d'urine de la femme enceinte par les mêmes auteurs, et à la suite de l'injection de l'extrait placentaire par Philipp et Collip. Suivant les doses employées on obtient successivement la maturation folliculaire avec ou sans lutéinisation consécutive. En examinant le canal vaginal nous voyons que celui-ci est fermé chez l'animal impubère. A la suite de transplantation d'antéhypophyse le cycle œstral survient très précocement et il entraîne plus ou moins complètement les modifications habituelles du rut; on voit apparaître

des cellules kératinisées, sans noyau. A l'examen microscopique de l'ovaire, on trouve un grand nombre de follicules mûrs et certains présentent des signes de lutéinisation.

*Titration des complexes hormonaux
à activité antéhypophysaire*

Il serait utile de mettre au point le problème de titration de cette hormone.

Zondek et Aschheim définissent comme unité la plus petite quantité d'extrait capable après injection en six fois de provoquer après 100 heures, chez une souris impubère de 7 gr., un effet de développement folliculaire avec augmentation du volume de l'utérus et signes histologiques de l'œstrus observés au niveau du vagin.

Guy Laroche et Simonnet proposent la définition suivante :

L'unité est la dixième partie de la plus petite quantité d'extrait capable de déterminer sur la moitié du lot de 30 souris impubères l'apparition du caséum. La dose étant administrée en 10 injections pendant 3 jours et l'examen ayant lieu le 5^e jour qui suit la première injection. Cette préparation doit, en plus, être sans action sur l'animal castré pour bien démontrer que l'effet obtenu n'est pas dû à la folliculine mais relève d'une action gonadotrope.

*Action de complexes hormonaux antéhypophysaires
sur la souris impubère*

Aschheim et Zondek ont démontré en 1927 les effets suivants chez la souris impubère à la suite de l'implantation du lobe antérieur d'hypophyse :

à la 70^e heure, développement folliculaire;

à la 100^e heure, lutéinisation;

et ont signalé la présence dans la trompe d'un ovule en maturation.

En 1931 Zondek, après injections d'urine de femmes ménopausiques chez le rat, donne les trois définitions suivantes :

Réaction I. — Développement folliculaire, ovulation, apparition de l'œstrus.

Réaction II. — Follicules hémorragiques.

Réaction III. — Corps jaune, avec ovule inclus.

La réaction I=Prolan A. — Les réactions II et III = Prolan B.

La réaction I ainsi définie est fausse; quand il y a ovulation il y a constamment formation d'un corps jaune (Aschheim, Moricard).

Aschheim en 1931 donne une définition différente :

Réaction I. — Développement folliculaire seulement.

Réaction II. — Follicules hémorragiques.

Réaction III. — Corps jaune, avec ovule inclus.

Il admet que le développement du follicule se fait sous la dépendance de l'hormone de maturation —

hormone gonadotrope — et que l'ovulation et la formation du corps jaune restent sous l'action de l'hormone de lutéinisation.

Dans l'application au diagnostic biologique de la grossesse, Aschheim et Zondek ont interprété ces phénomènes en admettant l'existence de deux hormones.

La première réaction, c'est-à-dire la maturation folliculaire n'est pas caractéristique de la grossesse, car elle se retrouve aussi dans les cas de tumeurs, d'aménorrhée, de maladie de Basedow, de myxœdème, après la castration ou la ménopause, etc. Par contre les deux autres réactions, c'est-à-dire la présence des points hémorragiques et la formation des corps jaunes sont relativement spéciales à l'état de grossesse dans les conditions expérimentales et constatables sur l'ovaire de la souris impubère (injection de 2 cm³ 5 d'urine de femme à la souris impubère).

Les effets purs de maturation folliculaire ont pu être mis en évidence par Aschheim dans les urines de femmes ménopausiques ou atteintes de cancer génital. Faits qui ont été observés par de nombreux auteurs, en particulier par Fiessinger.

Pour Smith, Evans, Engel, Courrier, cette action n'est fonction que de la dose employée. Ainsi, pour des doses faibles, on aurait un effet de maturation folliculaire et, pour des doses plus fortes, un effet de lutéinisation. Cette conception n'est d'ailleurs plus admise par certains de ces auteurs. L'effet pur de maturation folliculaire est admis par Evans et par Smith.

Origine des complexes hormonaux antéhypophysaires

Quant à l'origine de ces hormones et le lieu de leur production, la question est très discutée.

Pour les uns c'est l'hypophyse.

D'autre part, les implantations de fragments du lobe antérieur d'hypophyse de femmes mortes pendant la grossesse ont donné à Philipp, Erhardt, Fels et Zondek des résultats négatifs. Philipp pense que c'est le placenta qui est l'origine de la sécrétion hormonale. On sait qu'il existe de multiples formes de folliculine, dans les urines. Aschheim et Zondek admettent qu'il y a identité complète entre les hormones du lobe antérieur d'hypophyse et celles trouvées dans l'urine.

Courrier et Kehl ont fait des expériences sur des chattes. En injectant à ces animaux en repos génital des quantités d'extrait variant de 10 à 20 gr. de glande fraîche, ils ont observé les phénomènes suivants. Pour les doses très faibles il y avait une apparition d'une phase folliculaire avec un gros ovaire et des follicules en développement. L'épithélium de la trompe était élevé, l'utérus hypertrophié avec des cellules en mitose et des cellules kératinisées au niveau du vagin. Avec des doses très fortes l'ovaire présentait de nombreux corps jaunes. Cette phase de lutéinisation était précédée d'une phase de développement folliculaire.

Fiessinger et Moricard ont obtenu deux effets :

1° Développement folliculaire avec ouverture du

vagin et, dans certains cas, apparition de cellules kératinisées;

2° Développement folliculaire suivi de formation de corps jaune avec une réaction vaginale correspondante.

Dans tous les cas où la réaction est discutable, il est nécessaire, comme l'a montré Aschheim, de faire une étude histologique complète de l'ovaire.

Le rat impubère femelle, préconisé par Zondek, ne semble pas être plus sensible que la souris, son ovaire étant trop gros pour faire des coupes, le rat impubère a des follicules déjà en partie développés.

Brouha, Hinglais et Simonnet ont proposé le souriceau mâle, qui est un animal très sensible mais dont la glande interstitielle n'est pas influencée par le complexe folliculotrope. Il y a action sur la gamétogenèse (Aschheim, Smith) mais pas de développement sur les vésicules séminales, d'où la nécessité d'employer le souriceau femelle pour titrer le complexe folliculotrope. L'absence d'activité n'est d'ailleurs que relative comme l'ont pensé Fiessinger et Moricard.

Friedmann et A. Brouha ont proposé la lapine adulte utilisée par Brindeau et Hinglais dans leurs titrages. Le complexe folliculotrope urinaire peut former chez la lapine des follicules hémorragiques (Fiessinger, Moricard).

La recherche des hormones antéhypophysaires dans l'urine de femme sera donc faite avant tout sur

la souris impubère femelle suivant la technique d'Aschheim.

On obtient trois effets possibles :

1° Développement folliculaire;

2° Développement folliculaire suivi de formation de corps jaune;

3° Développement folliculaire avec hémorragie intra-folliculaire.

Ces deux dernières réactions ont une signification identique et traduisent la transformation lutéinique des cellules de la granulosa, ce qui est constamment précédé d'apparition de mitose de l'ovocyte (Moricard).

Nous avons apporté dans ce chapitre les opinions actuelles de différents auteurs concernant le problème expérimental de l'élimination hormonale. Nous verrons par la suite comment se présente cette question au point de vue clinique.

L'ELIMINATION DES HORMONES

Etudions d'abord la présence des hormones génitales (folliculines, lutéines, androstérines¹, complexes hormonaux antéhypophysaires) dans le sang à l'état normal, ensuite dans les urines, puis dans les différents états pathologiques.

Hormonémie chez la femme normale

Folliculine. — Sa présence et ses variations dans le sang ont été étudiées surtout par Frank et Goldberger, Siebke, le Professeur Proust.

Frank et Goldberger ont constaté son augmentation dans le sang entre le 10^e et 15^e jour, après le début des règles, avec un maximum correspondant à une époque qui précède de peu les règles suivantes.

Pour déclencher l'œstrus chez la souris castrée, il faut, d'après Frank :

40 cm³ de sérum sanguin le 26^e jour du cycle menstruel ;

2 cm³ de sérum sanguin vers la fin de la grossesse.

La teneur du sang en hormone folliculaire augmente à la fin de la gestation, diminue après l'accou-

1. Hormone sexuelle mâle.

chement et disparaît à partir du 13^e jour du post-partum. La folliculine sanguine est dans la période prémenstruelle de 25 unités-souris par litre.

Siebke a étudié d'une façon systématique les variations de la folliculine dans le sang de la femme normale.

D'après cet auteur, il y a deux possibilités de démontrer la présence de l'hormone dans le sang en se servant de la souris comme de test expérimental :

- 1° La méthode directe, par injection du sérum;
- 2° La méthode indirecte : extraction de l'hormone du sang et son injection sous forme d'extrait soluble.

La méthode directe ne donne de résultats positifs que dans le cas d'une très forte concentration hormonale dans le sang, comme par exemple dans les derniers mois de la grossesse où il suffirait de 2 cc. de sérum pour donner un effet positif. Dans tous les autres cas il faut avoir recours à la méthode indirecte.

Siebke, dans ses recherches, se base sur la technique de Frank et Goldberger. La quantité de sang employé est de 40 cc. Il a fait 106 examens de cycles menstruels normaux et complets. Il avait 38 résultats positifs et 68 négatifs. En général l'hormonémie augmente à partir du 17^e jour avant les règles et la folliculine peut alors être mise en évidence dans 40 cm³ de sang. La concentration maxima correspond environ au 3^e jour avant les règles et elle baisse brusquement avec le début de la menstruation,

Siebke montre que la courbe de la folliculinémie pendant la durée de tout le cycle menstruel est maximum dans la période prémenstruelle, ce qui a été prouvé à nouveau par Frank.

La lutéine et l'hormone génitale mâle n'ont pas été retrouvées dans le sang. Cette question est encore à l'étude.

L'hormonémie des complexes antéhypophysaires a été étudiée par Frank. Cet auteur a obtenu un effet de développement folliculaire chez le rat avec 40 cm⁸ de sang.

Hormonurie chez la femme normale

Folliculine. — La présence de la folliculine dans l'urine a été signalée pour la première fois par Lœwe en 1927.

Les travaux de Frank et de Siebke ont précisé l'existence d'un cycle d'élimination de la folliculine chez la femme normale. Cette élimination est continue et passe par un maximum qui coïncide avec la maturation folliculaire ou la première période d'activité du corps jaune. Les chiffres normaux maximum sont de l'ordre de 200 à 400 cm-souris par litre.

Guy Laroche et Simonnet ont signalé la présence de folliculine dans l'urine de femme castrée ou ménopausique, dans le cas de cancer génital.

Siebke est un des premiers qui se soit occupé d'une façon systématique de l'élimination hormonale chez la femme normale. Il a trouvé que durant

tout le cycle menstruel la quantité de folliculine dans les excreta s'élève jusqu'à environ 2.000 à 4.000 unités-souris, ce qui correspond à environ 200 unités par litre. Il a examiné les urines et les selles d'une femme normale pendant son cycle menstruel. Après avoir acidulé les excreta, il fait une hydrolyse acide et extraction du produit par l'éther, l'évaporation de l'éther et la dissolution dans l'huile.

Voici quelques observations d'élimination de la folliculine dans l'urine pendant la durée de la période menstruelle, d'après Siebke (1929-1930).

1° Femme de 33 ans, sans antécédents morbides, 3 accouchements normaux, pas de fausse couche. Blennorrhagie en 1922, sans complications. Réglée à 13 ans 1/2, règles normales, de 3 à 5 jours.

Résultats de l'examen hormonal :

La quantité de folliculine éliminée pendant les 29 jours du cycle menstruel = 561 unités-souris,

La quantité maxima correspondant à la période entre le 11^e et le 9^e jour avant les règles = 384 unités,

La concentration maxima par litre d'urine = 87,5 unités.

2° Jeune fille de 20 ans, sans antécédents gynécologiques. Pas d'accouchement, pas de fausse couche.

Réglée à 15 ans, régulièrement. Durée des règles, 3 à 5 jours, abondance normale.

Résultats :

La quantité de folliculine éliminée pendant les
30 jours du cycle = 1.734 unités-souris,

La quantité maxima correspondant à la période
entre le 7^e et le 5^e jour avant les règles
= 389 unités,

La concentration maxima par litre d'urine = 150
unités.

3^o Femme de 33 ans. Un accouchement avec forceps, enfant vivant, pas de fausse couche. Annexite en 1917, traitée médicalement.

Début de règles à 16 ans. Elles étaient toujours régulières, d'abondance moyenne, un peu douloureuses. Durée, 3 à 5 jours.

Résultats :

La quantité de folliculine éliminée pendant les
24 jours du cycle = 1.713 unités,

La quantité maxima correspondant à la période
entre le 12^e et 10^e jour avant les règles = 540
unités-souris,

Concentration maxima par litre d'urine = 100 unités-souris.

En général, la folliculine atteint le taux maximum de son élimination urinaire vers le 9^e jour avant le début des règles.

Sur 12 femmes examinées, Siebke a trouvé de la

folliculine jusqu'à 180 unités par litre, avec un maximum correspondant entre le 8^e et le 15^e jour avant l'apparition des règles.

Ces résultats ont été confirmés par les recherches de Proust, Fiessinger, Moricard, qui ont trouvé environ 200 unités-souris par litre.

Guy Laroche et Simonnet ont trouvé chez deux femmes normales 60 unités-rat de follicule chez l'une et 150 chez l'autre, vers le 20^e jour avant l'apparition des règles.

L'hormone lutéinique, étudiée par Corner, a été recherchée par Clauberg, mais non retrouvée.

L'hormone sexuelle mâle dans l'urine de femme a été étudiée par Siebke sous le nom d'Androkinine. Siebke l'a extraite des urines et des fèces d'une femme normale de la même façon que pour la folliculine. Comme test il a pris la crête du coq. Huit injections d'extrait ont suffi pour faire augmenter la crête de plus de 50 % dans les 96 heures. Il a pu mettre en évidence presque constamment plusieurs unités-coq par 650 cm³ d'urine et très souvent une unité-coq par 180 cm³.

Il a constaté aussi que l'élimination de l'hormone mâle est indépendante de la folliculine.

Complexes hormonaux antéhypophysaires.

La présence de complexes hormonaux antéhypophysaires a été signalée pour la première fois, par Zondek, mais elle n'existerait pas, d'après lui, chez

la femme normale. Le Pr. Fiessinger et Moricard, dans une étude comparative des différentes techniques d'extraction d'hormone antéhypophysaire à partir des urines ont pu montrer chez la femme normale que cette hormone est éliminée dans l'urine d'une façon irrégulière.

Avec les extraits assez purifiés pour pouvoir injecter des doses correspondant à 100 cm³ d'urine, ils ont pu déclencher la maturation de quelques follicules ovariens, mais sans formation de corps jaune.

Ils ont procédé par deux modes d'extraction différents :

- 1° La méthode par précipitation alcoolique fractionnée des urines qui est actuellement à l'étude;
- 2° La méthode de Funk, par l'acide benzoïque.

Ils ont attiré l'attention sur l'avantage de la préparation par précipitation alcoolique fractionnée.

Les injections d'extraits correspondaient à des doses d'urine de 2, 5, 15, 100 cm³. Chez 6 femmes normales, l'extrait alcoolique à la dose correspondant à 100 cm³ d'urine, a donné dans deux cas un effet de maturation folliculaire. L'extrait benzoïque — un cas de maturation folliculaire.

Chez les femmes ménopausiques, dans 4 cas sur 8, il y avait un effet de lutéinisation ovarienne. La réaction de maturation folliculaire est fonction de la dose injectée. Par contre, dans l'urine d'une femme

aménorrhéique, ils n'ont pas trouvé de folliculine ni d'hormone antéhypophysaire.

A la ménopause.

La présence de la folliculine à la ménopause n'a pas été démontrée.

Par contre, la question de l'élimination des complexes hormonaux antéhypophysaires a fait l'objet de nombreuses recherches. C'est Aschheim et Zondek qui ont attiré les premiers l'attention sur l'élimination de ces substances lors de la ménopause. Zondek divise la ménopause en trois périodes :

- 1° Phase d'hypersécrétion hormonale, caractérisée par l'élimination de la folliculine allant jusqu'à 200 unités par litre. Cette phase dure quelques mois, jusqu'à l'apparition de l'aménorrhée. Le traitement par la folliculine est alors contre-indiqué;
- 2° Phase caractérisée par une baisse de l'élimination hormonale. Il n'y a presque pas de folliculine. On observe des réactions vaso-motrices;
- 3° Phase d'élévation de production du « prolan A » qu'on peut retrouver dans l'urine. Absence de toute fonction ovarienne.

Donc, l'élimination exagérée de complexes hormonaux antéhypophysaires atteint son maximum à la

troisième phase de la ménopause. Cette réaction serait positive, d'après Zondek, dans 25 % de cas.

En 1932, Zondek a repris ses recherches sur l'élimination hormonale et il a trouvé qu'à la ménopause elle est augmentée dans 20 % de cas, avec un taux de 110 unités-souris par litre.

Mais cette élimination ne persisterait pas longtemps et elle serait rarement observée chez les femmes âgées.

Après une castration chirurgicale, le « prolan A » peut apparaître dans l'urine dès le dixième jour et persister pendant un an. En cas de castration, les résultats seraient positifs dans 75 %.

D'après Osterreicher, l'élimination de l'hormone hypophysaire de maturation est constante dans 90 % de cas aussi bien dans une ménopause normale qu'après une castration chirurgicale et elle persiste jusqu'à la mort s'il n'y a pas de troubles de la fonction antéhypophysaire.

Cet auteur a examiné 105 femmes, âgées de 50 à 93 ans, dont 38 tout à fait normales, les autres avec des tares psychiques.

Dans 40 %, la concentration de l'hormone dans l'urine était : 330 unités par litre;

Dans 72 %, la concentration de l'hormone dans l'urine était : 110 unités par litre;

Dans 75 %, la concentration de l'hormone dans l'urine était : 55 unités par litre.

La réaction devient positive dans 100 % si on a

soin de refaire les examens plusieurs fois et avec des urines de concentration croissante.

Kaufmann et Muhlbock admettent qu'il y a une différence d'élimination suivant qu'il s'agisse d'une ménopause physiologique, d'une castration ou des femmes séniles. Dans la ménopause normale, cette élimination ne serait augmentée que dans 25 % de cas. Après castration, elle serait plus fréquente. Chez les femmes séniles, elle serait constante.

Sur 21 femmes normales, jeunes — 20 éliminaient moins de 40 unités-rat par litre, pendant le cycle menstruel.

Sur 27 femmes avec aménorrhée et troubles ovariens — 3 seulement éliminaient plus de 40 unités-rat par litre.

D'où la conclusion que l'élimination de l'hormone antéhypophysaire en quantité augmentée en cas d'aménorrhée d'une longue durée, est très rare.

Hamburger, de Copenhague, a fait des recherches sur 15 femmes âgées, dont aucune n'était atteinte d'une maladie endocrine ni tumorale.

Chez 11 sur 15, c'est-à-dire dans 73 %, l'auteur a trouvé de l'hormone antéhypophysaire dans l'urine. Les résultats sont positifs dès que la concentration de l'hormone par litre d'urine dépasse 100 unités-souris.

Sur les 15 femmes examinées :

4	résultats négatifs	— moins de 100 unités par litre		
5	— positifs	— environ 100	—	—
4	—	— 300	—	—
1	—	— 500	—	—
1	—	— 700	—	—

Dans ce dernier cas, on a trouvé dans le sérum sanguin 600 unités-souris par litre.

L'examen des ovaires a montré dans les cas positifs un grand nombre de follicules augmentées ou en voie de maturation, mais dans aucun cas ni points hémorragiques ni formation de corps jaunes.

Wagner et Kraus ont trouvé une augmentation d'élimination de l'hormone antéhypophysaire — l'un dans un cas de tumeur de l'hypophyse, l'autre dans un cas d'hypertension intra-cranienne avec hydrocéphalie.

Saethre, d'Oslo, a fait des recherches sur 114 femmes ménopausiques, dont 62 présentaient des troubles psychiques.

Chez 112 sur les 114, c'est-à-dire dans 98 % de cas, il a trouvé de l'hormone antéhypophysaire dans l'urine. Dans 104 cas, la concentration était égale ou supérieure à 110 unités par litre. Damm, de Copenhague, a examiné 4 femmes castrées, mais il n'a pas constaté une augmentation sensible dans l'élimination de l'hormone antéhypophysaire. D'après lui, le traitement par la folliculine n'a pas d'influence sur l'élimination de l'hormone hypophysaire.

Fiessinger et Moricard constatent chez la femme

ménopausique une augmentation de l'élimination des complexes hormonaux antéhypophysaires. A des doses d'extrait correspondant à 15 ou à 100 cm³, on obtient à peu près constamment un effet de maturation folliculaire, et dans certains cas ce phénomène est suivi de lutéinisation.

Voici quelques résultats observés dans la ménopause naturelle ou radiothérapique par Fiessinger et Moricard.

	Extrait alcoolique			Extrait benzoïque		
	2,5	15	100	2,5	15	100
L. 78 ans.						
ménopause naturelle..	0	MF++	toxique	0	0	0
P. 61 ans.						
ménopause naturelle..	0	MF.CJ.CH		0	0	MF
P. 45 ans.						
ménopause radiothérapique	0	MF+	MF++	0	0	0

MF = Maturation folliculaire ; CJ = Transformation lutéinique ; PH = Follicule hémorragique.

Fiessinger a apporté les résultats suivants dans 5 cas de ménopause associée à des troubles pathologiques :

	Extrait alcoolique			Extrait benzoïque		
P. 61 ans.						
thyrotoxicose.....	0	MF++	MF++CJ	0	0	0
L. 60 ans.						
cancer gastrique	0	0	MF+	MF++	MF++	MF.CJ
B. 46 ans.						
cancer utérin.....	0	MF	MF++		0	MF
B. 60 ans.						
leucémie myéloïde....		MF	MF++		0	0
B. 56 ans.						
phlébite	MF.PH	MF++ MF.CJ	MF.CJ	0	0	0

MF = Maturation folliculaire ; CJ = Transformation lutéinique ; PH = Follicule hémorragique.

Quant aux hypothèses sur l'origine de cette élimination, il pourrait s'agir soit d'une augmentation de production de l'hormone comme le croient Zondek et Lipschutz; soit que l'hypophyse n'est plus freinée par l'ovaire (Zondek); soit enfin qu'il y ait irritation du lobe antérieur d'hypophyse par l'abaissement du taux de folliculine dans le sang (Hohlweg et Dorn).

Le Pr. Proust pense qu'il s'agit plutôt d'élimination hormonale liée à la perte de l'utilisation des hormones antéhypophysaires par l'ovaire.

Le Pr. Proust a montré que dans certaines affections gynécologiques s'accompagnant de troubles d'élimination hormonale, il y a intérêt de faire une étude comparative de l'élimination de la folliculine et de l'hormone folliculotrope.

Nous apporterons une observation des Pr. Proust, Moricard et Rodier, sur les modifications de l'élimination hormonale dans un cas de métropathie d'origine ovarienne que nous compléterons par l'étude de quelques autres cas recueillis dans le service du Pr. Proust, à Laennec.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Publiée par MM. Proust, Moricard et Rodier dans la Gynécologie et Obstétrique (janvier 1935).

M..., 22 ans, coloriste, entre dans le service du Pr. Proust. à Laennec, le 31 mai 1934, pour des métrorrhagies ayant débuté le 5 avril 1934. Les dernières règles normales sont du 20 mars et ont duré 4 jours. Le 5 avril, apparaît une métrorrhagie qui dure 8 jours. Le 5 mai, des hémorragies réapparaissent et se prolongent jusqu'au 14 juin. La malade réglée à l'âge de 16 ans l'a toujours été normalement, n'a pas d'enfant et n'a jamais fait de fausses couches.

A son entrée dans le service, on sent au T. V., un col petit, fermé, de consistance ferme, l'utérus est devenu normal, à droite on sent une petite masse latéro-utérine arrondie, régulière, peu douloureuse et ne participant pas aux mouvements imprimés à l'utérus dont elle reste séparée par un sillon.

L'examen général reste négatif, à noter un allongement du temps de saignement et du temps de coagulation (temps de s. 20', temps de caagul. 30'). Il n'existe aucun syndrome hémorragique cutané, il n'y a pas de signe du lacet.

Le 7 juin, on pratique une transfusion de 150 cm³. Le 14 juin, les métrorrhagies s'arrêtent; le 19 juin, le temps de saignement est de 9 minutes et le temps de coagulation de 12 minutes. La masse latéro-utérine paraît moins volumineuse.

L'intervention chirurgicale le 21 juin :

Incision médiane sous-ombilicale, les deux ovaires sont micro-kystiques, le droit très nettement plus volumineux que le gauche, on trouve un peu de liquide séreux au fond du cul-de-sac de Douglas.

Ablation de la trompe et de l'ovaire droit.

Suites opératoires normales, sortie le 13 juillet 1934.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'ovaire est bourré de petits kystes d'un diamètre variant entre 1/2 à 2 cm; certains contiennent un liquide très léger, hémorragique, on peut compter une dizaine de kystes sur la tranche de section médiane de l'ovaire. Une mince lame du tissu ovarien est prélevée pour études histologiques. Une partie est fixée au Helly et chromée suivant la technique de Dietrich-Parat, pour mise en évidence du chondriome. L'autre est fixée au liquide de da Fano, pour imprégnation de la zone de Golgi. L'imprégnation argentine faite à une température trop élevée, n'a pas donné d'images précises des éléments de Golgi (imprégnation de la réticuline).

Sur la pièce chromée et colorée par la méthode de Volkonsky, on trouve un stroma ovarien sensiblement normal et ne présentant pas d'inflammations importantes. On constate la présence de deux kystes folliculaires. Un à une paroi très peu épaisse, la *granulosa* n'est plus représentée que par une seule assise de cellules où on ne peut pas mettre en évidence de signes dégénératifs très importants; il existe quelques mitoses à leur niveau; par contre, la thèque interne est très mal différenciée et peu vascularisée.

Sur l'autre kyste, on constate l'existence d'une légère hémorragie intra-folliculaire caractérisée par la présence de quelques globules rouges contenus dans un réseau dense de

fibrine. La cavité kystique est limitée par une mince lame conjonctive sous laquelle on trouve 8 à 10 assises de cellules qui, par leur topographie généralement festonnée, rappellent en certains points l'allure d'un corps jaune jeune. Ces éléments cellulaires épithéliaux sont restés peu volumineux, sont séparés les uns des autres par une trame conjonctive lâche, peu vascularisée; ces éléments cellulaires ont une structure spongiocitaire et sont surchargés de granulations acidophiles, ce qui les fait rappeler des cellules lutéiniques dégénératives.

L'étude histo-chimique n'en a pas été faite.

EXAMEN HORMONAL DES URINES

Titration de la folliculine

Hydrolyse des urines en milieu acide, extraction secondaire par l'éther, mise de l'extrait éthéré en solution huileuse, un cm³ de la solution huileuse correspond à 100 cm³ d'urine. Injection unique sur rat castré préalablement « étalonné » et réagissant à l'injection huileuse de 2 γ de folliculine cristallisée par apparition de cellules kératinisées à l'état pur dans le frottis vaginal.

Le premier titrage a été fait le 7 juin 1934; il a permis de mettre en évidence une élimination d'environ 80 unités-rat, ou à une dose d'environ 200 unités-souris.

Titration de l'hormone antéhypophysaire

L'extrait urinaire a été fait par précipitation des urines par l'alcool absolu (Zondek) et purification de l'extrait, par précipitation alcoolique fractionnée. L'extrait est mis en solution aqueuse de façon que 2 cm³ 5 correspondent à 100 cm³ d'urine. Cette dose est injectée en 10 injections à la souris impubère femelle de 7 gr.

La présence de l'hormone antéhypophysaire suivant la quantité et la nature des hormones contenues dans la solution, déclenche un effet de développement folliculaire, suivi ou non de lutéinisation.

Nous avons utilisé 4 animaux par titrages.

2 recevant une dose d'extrait correspondant à 100 cm³ d'urine.

2 recevant une dose d'extrait correspondant à 15 cm³ d'urine.

Le premier titrage a été fait le 7 juin 1934. Chez les deux animaux recevant une dose correspondant à 100 cm³ d'urine on a obtenu un effet de lutéinisation (chez l'un : 2 corps jaunes, chez l'autre 11 corps jaunes associés à un développement folliculaire marqué, avec hémorragie intra-folliculaire), chez deux animaux recevant une dose correspondant à 15 cm³ d'urine, on a obtenu un effet de développement folliculaire accompagné chez l'un d'hémorragie folliculaire, avec transformation lutéinique (2 follicules hémorragiques). Le deuxième titrage a été pratiqué le 6 juillet et n'a pas permis de mettre en évidence l'hormone antéhypophysaire pour des doses correspondant à 100 cm³ d'urine.

Cette observation clinique, avec les études anatomopathologiques et biologiques qui l'accompagnent permet quelques réflexions d'ordre plus général.

Il semble bien du point de vue clinique qu'il y ait eu un kyste folliculaire qui a vraisemblablement disparu par la rupture, les nombreux kystes folliculaires trouvés à l'intervention permettent une telle interprétation.

L'étude anatomo-pathologique n'a pas permis de décèler de lésions inflammatoires importantes de l'ovaire, mais a montré l'existence de lésions cytologiques manifestes, marquées sur un des kystes, par une atrophie de ses parois et sur l'autre, par une transformation lutéinique de la granulosa. Il semble bien que l'on doive relier ces lésions anatomo-

miques aux troubles hémorragiques observés et rejeter l'hypothèse d'une relation directe entre les hémorragies et les troubles de la crase sanguine observés à l'entrée de la malade dans le service.

L'interprétation des éliminations d'hormones antéhypophysaires, pose un problème délicat, les conditions d'éliminations physiologiques étant encore incomplètement précisées. Chez la femme normale il ne semble pas qu'on ait rencontré des effets de lutéinisation de l'ovaire pour des doses correspondant à 15 cm³ d'urine et des effets massifs de lutéinisation pour des doses correspondant à 100 cm³ d'urine. Dans le cas que nous avons étudié, on peut donc admettre qu'il y a eu une augmentation normale de l'élimination hormonale antéhypophysaire, dans la période correspondant au 7 juin 1934.

Le deuxième examen fait en juillet montre qu'à cette période, l'élimination hormonale était redevenue normale. Aucun auteur ne semble avoir mis en évidence un cycle net de l'élimination physiologique des hormones antéhypophysaires chez la femme normale, on peut donc conclure que dans le cas étudié, il y a eu augmentation de l'élimination de l'hormone antéhypophysaire.

On peut résumer cette observation en concluant :

métrorrhagie avec ovaires micro-kystiques;
élimination apparemment normale de la folliculine;
élévation transitoire de l'élimination d'hormone antéhypophysaire.

S'agit-il d'une hyper-sécrétion hypophysaire ou d'une hypo-utilisation ovarienne?

Il est difficile de le dire, cette dernière interprétation paraît plus vraisemblable et amène à penser qu'il y a une véritable « fuite » d'hormone antéhypophysaire dans les uri-

nes, ce qui permet de mieux rendre compte des faits observés. Pour une cause inconnue et peut-être toxique, la profession de la malade pouvait y disposer, l'ovaire présente quelques lésions dégénératives et utilise mal l'hormone anté-hypophysaire qui passe secondairement dans les urines. Une telle interprétation conduit également à rechercher les différents liens qui peuvent unir l'ovarite scléro-kystique avec des troubles de la sécrétion hypophysaire.

Revue le 18 mars 1935 la malade est très amaigrie et fatiguée.

Au toucher vaginal masse latéro-utérine à gauche, peu douloureuse.

Probablement même formation kystique qu'à droite.

OBSERVATION N° II

R..., âgée de 57 ans, sans profession, entre dans le service du Pr. Proust, à Laennec, le 10 juin 1934.

Elle a présenté un néoplasme du sein à un stade d'évolution très avancé avec gros ganglions au niveau de l'aisselle et du cou, du côté gauche.

Cette tumeur a provoqué des métastases osseuses qui se manifestaient par une fracture spontanée survenue à la partie moyenne du fémur gauche et constatée à la radiographie.

Habituellement bien réglée elle avait sa ménopause à 36 ans.

Elle a quitté le service le 18 décembre 1934 et est morte peu de temps après, chez elle.

Pendant tout son séjour à l'hôpital, elle présentait un léger état subfébrile.

Dans les urines, ni sucre, ni albumine.

Tension artérielle normale.

Le prélèvement des urines pour le titrage hormonal a été fait le 16 juin 1934.

Folliculine. — Même technique d'hydrolyse et d'extraction que pour la malade précédente. On a pu mettre en évidence après injection à un rat castré, une quantité de folliculine correspondant à environ 50 unités rat.

Complexes hormonaux antéhypophysaires. — Extraction par précipitation alcoolique fractionnée. L'injection de cet extrait en solution aqueuse en 10 fois chez la souris impubère femelle, déclenche un effet de maturation folliculaire avec une dose correspondant à 100 cm³ par animal.

La quantité trouvée dans l'urine était supérieure à 10 unités-souris.

OBSERVATION N° III

D..., âgée de 31 ans, entre dans le service du Pr. Proust, à Laennec, le 30 mai 1934. Elle présentait une annexite droite légère, sans douleur, qui a débuté peu de temps avant son entrée.

Habituellement bien réglée.

Ses dernières règles étaient du 27 mai 1934.

Etat général bon.

Température ne dépassant pas 38°, avec de légères oscillations.

Temps de coagulation, 10 minutes.

Temps de saignement, 12 minutes.

Dans les urines, ni sucre, ni albumine.

Urée sanguine, 0,28 par litre.

Traitée par des vaccins — 5 cm³ en tout.

Sortie guérie, le 25 juin 1934.

Prélèvement des urines pour examen hormonal, fait le 16 juin 1934.

Folliculine. — Suivant la technique indiquée plus haut, on trouve 100 unités rat.

Complexes hormonaux antéhypophysaires. — Résultat négatif, moins de 10 unités-souris.

OBSERVATION N° IV

C..., âgée de 58 ans, entre dans le service du Pr. Proust, à Laennec, le 5 juin 1934, pour une hernie.

Elle n'est restée dans le service que huit jours et est sortie le 13 juin sans être opérée.

Habituellement bien réglée.

Ménopause à 50 ans.

Etat général bon.

Température ne dépassant pas 37° 5.

Temps de saignement et de coagulation, 8 minutes,

Dans l'urine, ni sucre, ni albumine.

Urée sanguine, 0,61 par litre.

Prélèvement des urines pour examen hormonal fait le 16 juin 1934.

Folliculine. — Résultat négatif. Moins de 10 unités-rat par litre d'urine.

Complexes hormonaux antéhypophysaires. — Effet de développement folliculaire chez la souris impubère, avec une dose correspondant à 100 cm³ d'urine par animal.

*
* *
*

Nous tenons à insister sur la difficulté de donner une mesure précise de ces titrages hormonaux en unités physiologiques; on ne peut attribuer aux résultats publiés que la valeur d'un ordre de grandeur.

Les études sur les folliculines définies chimiquement, ayant démontré une variation à la fois quantitative et qualitative d'activité — et surtout montré la difficulté qu'il y a à

comparer entre elles les diverses unités, celles-ci variant pour un même produit avec le nombre des injections et le solvant employé.

Ces difficultés de comparaison ont amené les chimistes qui étudient spécialement ces questions (Butenandt, Marrian, Girard, Collip, Brown), à titrer dans leur propre laboratoire les substances chimiques, isolées par l'un d'eux.

La sensibilité du rat est de 4 à 8 γ de folliculine cristallisée ($C^{18}H^{22}O_2$) en injection huileuse unique.

La sensibilité peut atteindre 1 γ et elle peut être moins élevée et l'animal peut rester réceptif pour 6 ou même 8 γ .

La comparaison entre unité-souris et rat est très difficile. Doisy admet qu'en injection huileuse unique, l'unité-souris = l'unité-rat, ce qui est en contradiction avec les opinions généralement admises — l'unité-rat égalant environ 5 unités-souris.

CONCLUSIONS

1° Il existe une folliculinémie périodique pendant le cycle menstruel normal avec un taux d'environ de 25 unités-souris par litre de sérum sanguin (1 unité-souris par 40 cm³).

Sa concentration maxima correspond à la période pré-menstruelle.

2° On a pu constater pour la folliculine l'existence d'un cycle d'élimination urinaire pendant la période menstruelle normale. Sa concentration est de l'ordre de 200 unités-souris par litre. Le taux maximum de la folliculinurie correspondant habituellement à l'époque comprise entre le 10^e et le 5^e jour avant le début des règles.

3° L'élimination urinaire du complexe hormonal antéhypophysaire pendant le cycle normal se fait d'une façon irrégulière.

4° L'élimination urinaire du complexe hormonal antéhypophysaire en dehors de l'état de grossesse, est augmentée à la ménopause, après la castration, dans certains cas de cancer génital.

5° L'élimination urinaire du complexe hormonal antéhypophysaire a pu être mise en évidence dans certaines affections gynécologiques.

6° L'élimination du complexe hormonal antéhypophysaire peut être liée à une non-utilisation ovarienne des substances hormonales élaborées par l'antéhypophyse et celles-ci se trouvent ainsi éliminées dans l'urine.

7° L'élimination urinaire de la folliculine est partiellement dépendante des variations de l'élimination du complexe hormonal antéhypophysaire.

Vu : le Président de la thèse,

PROUST.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ARON (M.). — Physiologie de l'hypophyse. *Conférences de physiologie médicale sur des sujets d'actualité*. Masson, 1933.

— Le titrage des hormones préhypophysaires, dans l'urine humaine. *Bull. de l'Ac. de Méd.*, p. 273, 1934.

ANCEL ET BOUIN. — A propos de l'action biologique du corps jaune. *Gyn et Obst.*, XIII, 1926.

ASCHHEIM (S.). — Praktische und wissenschaftliche Ergebnisse aus Harnuntersuchungen auf Hypophysenvorderlappenhormone. *Kongres Sex. Forsch*, p. 425, 1931.

— Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne. *Karger*, 1933.

ASCHHEIM ET ZONDEK. — Hypophysenvorderlappenhormone und Ovarialhormone im Harn von Schwangeren, *Klin. Woch*, 1932, 1927.

BAUER. — Neuere Anschauungen über Funktionsstörungen der Hypophyse. *Klin. Woch.* N° 40, 1933.

BERBLINGER. — Handbuch der inneren Sekretion. *Bd. I*, p. 6, 1932.

BRINDEAU ET HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones préhypophysaires. *C. R. S. B.*, p. 111, 604, 1932.

— Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaires dans les tumeurs de la femme enceinte. *Press. méd.*, p. 41, 1933 ; *C. R. S. B.*, p. 111, 1933.

- BROUHA. — Les rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux. *Gyn. et Obst.*, XX, 2, 1929.
- BROUHA ET SIMONNET. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères. *C. R. S. B.*, p. 93, 489, 1925.
- Sur le mode d'action de certains extraits du lobe ant. d'hypophyse. *C. R. S. B.*, p. 99, 759, 1928.
- Maturation folliculaire, corps jaune et œstrus. *Soc. Biol.*, 102, 650, 1929.
- Le système hypophysogénital. *Annales de Médecine*, 29, 306, 1931.
- BUTENANDT. — Untersuchungen uber das weibliche Sexualhormon. 1931.
- CASTILLO ET CALATRONI. — Cycle sexuel périodique et folliculine. *C. R. S. B.*, 104, 1024, 1933.
- CHAMPY. — L'évolution des idées sur la question des hormones sexuelles femelles. *An. de Ther. Biol.* 160, 1933.
- CHAMPY ET KELLER. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. Doin, 1928.
- CLAUBERG. — Die weiblichen Sexualhormone. Springer, 1933.
- COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, 1931.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. *C. R. S. B.*, 107, 1367, 1931.
- Notes d'endocrinologie ovarienne. *Presse Méd.*, 1689, 1931.
- COURRIER ET KEHL. — Sur le mode d'action des hyp. antérieurs. *C. R. S. B.*, 1929.
- EVANS ET BERKELEY. — Present Position of our Knowledge of anterior Pituitary Function. *J. Am. Méd. Ass.*, 101, 425, 1933.
- FELS. — Die sexualhormone im Blute. *Zeit. f. Gyn.*, n° 6, 1928.
- FIESSINGER (N.). — Physiopathologie des syndromes endocriniens. Masson, 1933.

- FIESSINGER (N.) ET MORICARD (R.). — De la signification et des conditions d'apparition d'effets de lutéinisation chez la souris impubère, après injection d'extrait d'urine de femme ménopausique. *C. R. S. B.* 115, 1602, 1934.
- Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère, après injection d'extrait d'urine de femme atteinte de cancer de l'utérus. *C. R. S. B.*, 115, 1604, 1934.
- FRANK ET GOLDBERGER. — L'hormone sexuelle femelle. Sa présence dans le sang circulant et le sang menstruel de la femme. *J. Am. Méd. Ass.* 26, 1926.
- Channels and significause of the Excretion of the femalo sex-hormone. *II, Intern. Congrès for Sex. Reseerch.* Londres, août 1930.
- FUNK ET ZEFIROW. — The preparation of gonadotropic hormones from normal urine and urine of Pregnancy. *Biochem Journal.* 26, 618, 1932.
- GIRARD. — La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Soc. Chi. Biol.* 15, 562, 1933.
- HALLION. — Le système préhypophyso-ovarien et sa régulation. *R. de Biol. appl.* 26, 67, 1933.
- HOFFBAUER. — Le facteur hypophysaire dans la menstruation et ses rapports avec le corps jaune. *Zeit. f. Gyn.* N° 3, 1924.
- KAUFMANN. — Echte menstruelle Blutung bei Kastrierten Freuen. *Klin. Woch.* N° 6, 1933.
- LAROCHE (G.). — Opothérapie endocrinienne, les bases physiол., les syndromes. Masson, 1933.
- LAROCHE (G.) ET MEURS-BLATTER. — Traitement médical de l'insuffisance ovarienne. *Gyn. et Obst.*, mai 1934.
- LAROCHE (G.) ET SIMONNET. — Les propriétés pharmacodynamiques des extraits du lobe ant. d'hypophyse. *Annales de méd.* 33, 124, 1933.
- LIPSCHUTZ. — Sur un nouveau facteur gonadotrope dans

- l'urine de la femme en ménopause. *C. R. S. B.* 114, 430, 1933.
- MORICARD (R.). — Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. *Thèse*, Paris, 1934.
- Etude des modifications de la zone de Golgi des cellules périovocytaires dans leur rapport avec le développement de l'ovocyte et le déclenchement de la mitose de maturation précéssive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin. *Note à l'Acad. des Sciences*, déc. 1934.
- L'exploration hormonale en gynécologie. *R. fr. de Gyn. et d'Obst.*, juin 1934.
- Ovaire et hormones de croissance. Mitosine gamétotrope. Folliculine. *Luteine. Ann. de Ther. Biol.* Janvier 1935.
- MUHLBOCK ET KAUFMANN. — Über Ausscheidung des gonadotropen Hormons des H. V. L. bei Funktionsstorungen der weiblichen Keimdrusen. *Klin. Worch.*, 38, 1933.
- OSTERREICHER. — Die H. V. L. hormone bei ausgefallener Keimdrusenfunktion. *Klin. Woch.*, 23, 1933.
- PHILIPP. — Hypophysenvorderlappen und Placenta. *Ztbl. f. Gyn.*, 54, 450, 1930.
- PROUST. — Chirurgie de l'appareil génital de la femme. Masson, 1933.
- PROUST ET LEJEUNE. — Utilité pratique en chirurgie du diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.* 24, 681, 1931.
- PROUST, MORICARD ET RODIER. — De l'élévation du taux de l'hormone antéhyp. dans les urines dans les cas de métropathie d'origine ovarienne. *Gyn. et Obst.* Janvier 1935.
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. Masson, 1932.
- SIEBKE. — Sexualhormon im Blut. *Ztbl. f. Gyn.* 33, 1929.

- Welche Mengen von Follikelhormon und Androkinin finden sich in den Excreten während des normalen menstruellen Zyklus. *Arch. f. Gyn.* 1934, 317.
- SAETHRE. — Sur l'existence de prolane dans l'urine dans les périodes involutives. *Zlin. Woch.* 44, 1933.
- SMITH ET LÉONARD. — Mating reaction of Hypophysectomized Male Rats treated with Prolan. *Proc. of the Sec. f. Exper. Biol. and Méd.* 30, 1250, 1933.
- VIGNES. — Hypophyse. Glandes génitales. *Les Sciences Méd.* 15 nov. 1926.
- Physiologie gynécologique et médecine des femmes. Masson, 1929.
- WEIL ET GUILLAUMIN. — Le syndrome humoral de la ménopause. *J. Méd. fr.* XVII, 3, 1928.
- ZONDEK. — Die hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. *Springer*, 1931.
- Zur biologie und Chemie auf der Sexualhormone. *Naturwissenschaften.* 21, 33, 1933.
- Excrétion urinaire de prolane chez les femmes âgées. *Klin. Woch.* 6, 9, 15, 26, 1930; 44, 1932.
-

1258. — Impr. de la Fac. de Médec. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 3-35
